

# Relação entre Diagnóstico Citopatológico de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical e Índices de Células CD4+ e de Carga Viral Em Pacientes HIV-Soropositivas

Association of Cervical Intraepithelial Neoplasia with CD4 T Cell Counts and Viral Load in HIV-Infected Women

Raquel Autran Coelho, Mayara Karla Figueiredo Facundo, Aline Leite Nogueira, Célia Regina Souza Bezerra Sakano, Julisa Chamorro Lascasas Ribalta, Edmund Chada Baracat

## RESUMO

**Objetivo:** relacionar a gravidade de lesão cervical diagnosticada por exame citopatológico à contagem de células CD4+ e à carga viral de RNA-HIV em pacientes HIV-soropositivas.

**Métodos:** foram avaliadas retrospectivamente, por meio de revisão de prontuários, 115 pacientes HIV-positivas atendidas em ambulatório de hospital universitário, no período de janeiro de 2002 até abril de 2003. Oitenta e três casos apresentaram diagnóstico de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) ao exame citopatológico, e trinta e dois, exames sem alterações. Todas as pacientes apresentavam contagem de células CD4+ e carga viral à época do exame. Os casos foram distribuídos quanto ao índice de células CD4+ em três grupos: CD4 acima de 500 cel/mm<sup>3</sup>, entre 200 e 500 cel/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 200 cel/mm<sup>3</sup>, e, em outros três grupos, quanto à carga viral de HIV: menor do que 10.000 cópias RNA-HIV/mL, entre 10.000 e 100.000 cópias RNA-HIV/mL ou maior do que 100.000 cópias RNA-HIV/mL. A verificação da hipótese de associação foi realizada por meio do teste exato de Fisher.

**Resultados:** das 83 pacientes com NIC citopatológico, 73% apresentaram contagem de células CD4+ abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>. Em qualquer das faixas de contagem de células CD4+, mais da metade das pacientes apresentavam NIC I citopatológico. Quanto à carga viral de HIV, 71,7% das pacientes com menor carga viral de HIV apresentaram NIC I, ao passo que 11,3% revelaram NIC III. Já no grupo com maior carga viral (100.000 cópias/mL), em 61,5% do total de pacientes o exame citopatológico foi compatível com NIC I, e 30,8% com NIC III.

**Conclusão:** houve evidência de associação entre carga viral e NIC ( $p=0.013$ ), não sendo observado o mesmo em relação à contagem de linfócitos CD4+. A presença de infecção secundária cervicovaginal foi considerada possível fator confundidor.

**PALAVRA-CHAVE:** Colo do útero: lesões pré-neoplásicas. Colpocitologia. HIV. AIDS.

## Introdução

O carcinoma de colo uterino ainda apresenta elevada morbiletalidade em nosso meio, pela ineficácia das rotinas de prevenção e de diagnóstico precoce<sup>1</sup>. O papilomavírus humano (HPV), por

sua vez, é reconhecido como fator etiológico para lesões neoplásicas cervicais precursoras e/ou invasoras<sup>2</sup>.

A interação do HPV com o hospedeiro parece ser mediada pela resposta imunológica do indivíduo, havendo lesões de maior gravidade e evolução mais rápida em pacientes com imunodeficiência<sup>2,3</sup>.

A relação entre vírus da imunodeficiência humana (HIV) e neoplasia de colo uterino foi suspeitada pela primeira vez em 1988<sup>4</sup>. Como resultado desse e de outros achados, as lesões intra-epiteliais de alto grau (NIC II e III) foram incluídas na categoria clínica B (infecção por HIV sinto-

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) - Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior.

Correspondência:

Raquel Autran Coelho  
Rua Leandro Dupret 488, Apto. 173 - Vila Clementino  
04025-010 - São Paulo - SP  
Fone (11) 5908-1658  
e-mail: raquelautran@ig.com.br

mática precoce) pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, em 1993<sup>5</sup>. O câncer de colo do útero, por outro lado, é uma das malignidades mais comumente associadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em alguns centros dos Estados Unidos<sup>6</sup>.

A prevalência, o contágio, a agressividade e a persistência do HPV são maiores em mulheres HIV-positivas do que naquelas sem a infecção. A contagem de células CD4 positivas tem amplo uso clínico como marcador geral de imunocompetência. Sua depleção indica deficiência grave na imunidade celular. Baixa carga viral para HIV, por sua vez, é considerada bom marcador preditivo de prognóstico da doença viral e/ou de sobrevivência<sup>7-9</sup>. A infecção pelo HIV parece induzir a replicação do HPV, intensificando o processo infeccioso e promovendo reativação e persistência do HPV<sup>10</sup>.

Múltiplos tipos de HPV são detectados nas pacientes imunossuprimidas, sendo o 16 e o 18 os mais prevalentes. As lesões geralmente são extensas, atingindo simultaneamente colo, vagina, vulva, períneo e região perianal. Essas pacientes costumam cursar com alta carga viral de HPV-DNA<sup>11,12</sup>.

Em nosso meio, pôde ser demonstrado o alto risco para o desenvolvimento de NIC em portadoras do vírus HIV<sup>13</sup>. No entanto, nem sempre o grau de displasia cervical revelou-se diretamente relacionado ao grau de imunossupressão<sup>14</sup>, quando avaliada a contagem de células CD4+.

O exame citopatológico cervico-vaginal permite o diagnóstico de neoplasia cervical em estágio pré-invasivo, no qual o tratamento pode evitar a progressão a câncer invasor. A eficácia do esfregaço citopatológico em mulheres soropositivas para o HIV é controversa, com estudos mostrando baixa sensibilidade<sup>13,15-17</sup>, condicionado pela alta prevalência de citologias anormais inespecíficas, nessas mulheres, e pela maior frequência de infecções associadas. Outros autores sugerem limitações semelhantes às de mulheres HIV-negativas<sup>18</sup>. Preconiza-se a complementação colposcópica rotineira, visando minimizar os resultados falso-negativos<sup>10</sup>.

O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda a associação do exame colposcópico ao teste de Papanicolaou. Preconiza esfregaço citopatológico e exame colposcópico de rotina a cada seis meses para mulheres HIV-soropositivas com contagem de linfócitos CD4+ superior a 200/mm<sup>3</sup>. Para valores inferiores ao mencionado, estabelece teste de Papanicolaou trimestral e colposcopia semestral.

O objetivo deste estudo foi relacionar marcadores de HIV, contagem de células CD4+ e

carga viral de HIV-RNA com a presença de NIC ao esfregaço citopatológico, em um grupo de mulheres infectadas por HIV acompanhadas em ambulatório de hospital universitário.

## Pacientes e Métodos

Foram avaliadas, retrospectivamente, por revisão de prontuários, 115 pacientes HIV-positivas atendidas no ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior do Departamento de Ginecologia da UNIFESP-EPM, no período de janeiro de 2002 até abril de 2003. Os relatórios foram assim agrupados: 83 casos com diagnóstico de NIC I, II ou III ao exame citopatológico e 32, sem alteração (grupo controle). Todos os casos mencionavam contagem de células CD4+ e carga viral HIV-RNA realizados em intervalo de até seis meses da época do exame ginecológico.

Foi realizada coleta tripla com espátula de Ayre e escova endocervical, seguido de colposcopia ampliada. Em 81 pacientes com lesão intra-epitelial ao exame citopatológico foi realizada biópsia dirigida com auxílio de pinça de Gaylor-Medina e estudo histopatológico. Foram classificadas como cervicite crônica inespecífica (CC) as lesões com infiltrado inflamatório mononuclear. Em duas pacientes com exame citopatológico alterado, não foi necessário biópsia. No grupo controle (exame citopatológico normal), houve necessidade de biópsia à avaliação colposcópica em três pacientes.

A carga viral foi quantificada pela técnica Nasba/Nuclisens por meio de co-amplificação do RNA de HIV da amostra e, posteriormente foi feita a leitura baseada na eletroquimioluminescência. Caracterizaram alta carga viral de RNA-HIV os valores superiores a 10.000 cópias de RNA-HIV/ml<sup>19</sup>. Foi realizada a correlação entre o grau da NIC e as diversas classes de cargas virais. De acordo com a carga viral as pacientes foram divididas em três grupos: I - menos que 10.000 cópias de RNA-HIV/ml; entre 10.000 e 100.000 cópias e mais que 100.000 cópias.

A quantificação das células CD4+ foi realizada pela técnica de *lysis no wash* com marcação de anticorpos monoclonais conforme rotina do CCDI (Centro de Controle de Deficiências Imunológicas) da UNIFESP-EPM. Analisou-se a relação entre o grau da NIC e a contagem de células CD4+ dessas mulheres, classificando-as em três grupos: A - mais de 500 células/mm<sup>3</sup>; B - número de células CD4+ entre 200 e 500 /mm<sup>3</sup>; e C - menos de 200 células CD4+ /mm<sup>3</sup>. Esses valores foram estabelecidos com base na classificação dos pacientes HIV-positivos.

tivos em três categorias pelo CDC. Valores inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> são associados à imunossupressão, e, desta forma, considerados características e definidoras de AIDS<sup>20</sup>.

A verificação da hipótese de associação foi realizada por meio do teste exato de Fisher e a comparação das distribuições das variáveis por teste de homogeneidade do  $\chi^2$ . Foi adotado o nível de significância de 0,05 para as conclusões.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

## Resultados

Foram investigadas 115 mulheres infectadas por HIV. A faixa etária das pacientes variou de 19 a 56 anos, com média de idade de 36,17±9,06 anos. Quanto à idade, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias etárias dos diferentes grupos de resultados citopatológicos compatíveis com NIC I, II e III. A contagem de células CD4+ variou de 6 a 972 células/mm<sup>3</sup>. A carga viral de HIV variou de indetectável (<400 cópias RNA-HIV/mL) a 1.400.000 cópias RNA-HIV/mL. Para facilitar a análise estatística, a carga viral indetectável foi arbitrariamente considerada 400 cópias RNA-HIV/mL.

A flora vaginal identificada por meio do exame citopatológico foi agrupada em bacilar e outros. Neste último grupo, considerou-se a ocorrência de fungos, cocos, *Gardnerella* sp, *Trichomonas* e flora mista. Em dois dos esfregaços citopatológicos, não foi possível a identificação da flora vaginal. Foi encontrada associação, pelo teste exato de Fisher (p=0,004), entre o tipo de flora vaginal e a contagem de células CD4+ (Tabela 1). Foi estabelecido ponto de corte de 100 células/mm<sup>3</sup> para contagem de células CD4+, para ressaltar a prevalência de infecções vaginais no grupo de pacientes com contagem abaixo desse valor.

Dentre os 83 esfregaços citopatológicos alterados, 55 referiam presença de NIC I (66,2%) e os outros 28 (33,7%), de NIC II ou III, equivalentes a lesão de alto grau. O grupo controle foi composto por 32 exames nos quais não foram encontrados quaisquer comemorativos quer seja de lesão de baixo grau, quer de alto grau. Comparando-se os resultados citopatológicos dos grupos NIC e controle, segundo as diferentes contagens de células CD4+, não se observou diferença de distribuição estatisticamente significativa (p=0,08). Das pacientes com NIC (n=83), 21 casos (25,3%) apresentaram contagem de células CD4+ abaixo de 200 célu-

las/mm<sup>3</sup>, em comparação a 3 casos (9,4%) do grupo controle (n=32).

**Tabela 1** - Distribuição de 81 exames citopatológicos cervicovaginais com alterações sugestivas de NIC I, II ou III segundo a flora identificada e a contagem de células CD4+.

Contagem de CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	Flora vaginal				Total n
	Bacilar		Outros		
	n	%	n	%	
≤100	0		6	100	6
101 a 499	37	68,5	17	31,5	54
≥500	15	71,4	6	28,6	21
Total	52	64,2	29	35,8	81

Teste exato de Fisher (p=0,004)

A verificação da hipótese de associação entre o diagnóstico citopatológico dos diferentes graus de NIC e a contagem de células CD4+ foi realizada por meio de teste exato de Fisher. Não foi evidenciada associação (p=0,564). Prevaleceu o diagnóstico de NIC I em quaisquer dos grupos de contagem de células CD4+ (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição de 83 resultados citopatológicos segundo o grau de NIC e a contagem de células CD4+.

Contagem de CD4+ (cél/mL)	Resultado do exame citopatológico						Total n
	LBG		LAG				
	NIC I n	%	NIC II n	%	NIC III n	%	
≤200	16	76,2	2	9,5	3	14,3	21
201 a 499	26	65,0	10	25,0	4	10,0	40
≥500	13	59,1	6	27,3	3	13,6	22
Total	55	66,2	18	21,7	10	12,1	83

Teste exato de Fisher (p=0,564).

LBG = lesão de baixo grau. LAG = lesão de alto grau.

Quando, por outro lado, foi realizada a verificação da hipótese de associação entre NIC citopatológico e a carga viral de RNA-HIV por meio do teste exato de Fisher, ficou evidenciada associação (p=0,013). Houve maior carga viral em 25% (5 casos) das 28 pacientes com exames citopatológicos que revelaram NIC de grau mais elevado (Tabela 3).

Dentre as 81 avaliações histopatológicas realizadas neste estudo, 39 casos apresentavam NIC I (48,1%), 19 casos NIC II (14,8%) e 7 casos (8,6%), NIC III. Os outros 23 exames revelaram cervicite crônica inespecífica. A maioria das pacientes biopsiadas tinha contagem de CD4+ entre 200 e

500 células/mm<sup>3</sup> (40%) e carga viral inferior a 10.000 cópias RNA-HIV/mL (52%). Não houve correlação entre a presença de lesão cervical à histopatologia e a contagem de células CD4+ ou com a carga viral de RNA-HIV nas mulheres HIV positivas.

**Tabela 3** - Distribuição de 83 resultados citopatológicos segundo o grau de NIC e a carga viral de RNA-HIV.

Carga viral (cópias/mL)	Resultado do exame citopatológico						Total n
	LBG		LAG		Total		
	NIC I		NIC II		NIC III		
	n	%	n	%	n	%	
≤10.000	38	71,7	9	17,0	6	11,3	53
10 a 100.000	9	52,9	8	47,1	0		17
≥100.000	8	61,5	1	7,7	4	30,8	13
Total	55	66,2	18	21,7	10	12,1	83

Teste exato de Fisher (p=0,013).

LBG = lesão de baixo grau. LAG = lesão de alto grau.

A verificação da hipótese de associação entre o diagnóstico histopatológico dos diferentes graus de NIC e a contagem de células CD4+ foi realizada por meio de teste exato de Fisher. Não foi evidenciada associação (p=0,967). Da mesma forma, não houve evidência de associação entre o laudo histopatológico e a carga viral de RNA-HIV (p=0,405).

## Discussão

As infecções pelo HIV e pelo HPV estão vinculadas a fatores predisponentes semelhantes, o que facilita a sua concomitância. Ambas estão associadas a baixo nível socioeconômico, multiplicidade de parceiros, coitarca precoce, intercurso sexual desprotegido, multiparidade, dentre outros fatores. À medida que melhora o arsenal terapêutico para as pacientes HIV-positivas, a sobrevida tende a aumentar, bem como a incidência de NIC como manifestação oportunista<sup>17</sup>.

Vários estudos revelam maior gravidade de lesões neoplásicas cervicais em pacientes com infecção por HIV. Frisch et al.<sup>21</sup> mostraram ser de 32,7 anos a média de idade em pacientes HIV-positivas portadoras de carcinoma *in situ* de colo uterino. Observaram ainda que o intervalo para progressão à doença invasiva era de 3,2 anos, em comparação a 15,7 anos em mulheres HIV-negativas<sup>21,22</sup>.

Neste estudo, não houve diferença significativa na distribuição da contagem de CD4+ entre

casos de NIC e o grupo controle (p=0,08). Ao relacionar o grau de NIC citológico com a contagem de células CD4+, não houve evidência de associação (p=0,564). Por outro lado, ocorreu evidência de associação da carga viral de HIV-RNA com o grau de NIC, com tendência a maior grau de NIC nas pacientes com maior carga viral (p=0,013).

Esses achados contrariam os estudos de Palefsky et al.<sup>23</sup> e de Delmas et al.<sup>24</sup> que mostraram ser maior o risco de infecção por HPV e maior a prevalência de NIC em pacientes com contagem de células CD4+ abaixo de 200 cél/mm<sup>3</sup>.

A presença de infecções secundárias mistas, observada nos exames citopatológicos de pacientes com os menores índices de células CD4+, pode ser considerada um dos fatores confundidores dos resultados obtidos. No entanto, resultados de amostras de biópsia também não revelaram correlação entre níveis de células CD4+ e grau de NIC (ao exame histopatológico) neste estudo.

Diversos autores relacionam piora do estado imunológico, pela queda da contagem de linfócitos T CD4+, com o aumento da carga viral de HPV oncogênico<sup>23,24</sup>. Porém, nem sempre é possível demonstrar tal situação, considerando-se ser a imunologia humana bastante complexa e somente um marcador não seria parâmetro fidedigno.

Outros autores afirmam que a maior presença e gravidade de lesões neoplásicas intraepiteliais estão relacionadas à depleção de células CD4 positivas<sup>23,24</sup>. Em nosso meio, Mollo<sup>10</sup> não demonstrou distribuição estatisticamente significativa, ao comparar a carga viral de HPV oncogênico aos títulos de células CD4 positivas em mulheres HIV soropositivas.

Considera-se ser a alta carga viral de RNA-HIV fator independente de risco para infecção por HPV<sup>25</sup>, em especial quando manifestada como lesão intra-epitelial ou invasora. A carga de RNA-HIV elevada está mais intimamente associada à infecção por HPV oncogênico e conseqüente alteração citológica. Ainda não está bem claro o mecanismo pelo qual pacientes com alta carga viral de RNA-HIV têm comprometimento imunológico. Supõe-se que a grande quantidade de vírus circulante leve a maior replicação viral e, conseqüentemente, maior destruição de células CD4 positivas<sup>25</sup>.

O encontro de associação relativamente fraca entre NIC e imunodeficiência grave, neste estudo, sugere o envolvimento de outros fatores, como a duração da infecção por HPV ou o tratamento anti-retroviral prévio ou concomitante, na transição de infecção por HPV a neoplasia intraepitelial cervical.

Por este estudo, não foi evidenciada associação (p=0,967) entre o diagnóstico histopatológico

dos diferentes graus de NIC e a contagem de células CD4+. Da mesma forma, não houve evidência de associação entre o laudo histopatológico e a carga viral de RNA-HIV ( $p = 0,405$ ).

Pelos dados computados, não foi possível concluir ser estatisticamente significativa a diferença entre a distribuição dos casos de NIC nos exames citopatológicos e no grupo controle em relação aos títulos de células CD4+.

Houve evidência de associação entre a carga viral de HIV e o grau de NIC citopatológico, com tendência a maior grau de NIC nas pacientes com maior carga viral. A relação entre o grau de NIC e a contagem de células CD4+ não pôde ser demonstrada. A presença de infecções mistas no exame citopatológico, assim como o tratamento anti-retroviral, podem ser considerados fatores confundidores dos resultados.

## ABSTRACT

**Purpose:** *to correlate the type of cervical lesion diagnosed by Pap smear with CD4 cell counts and HIV-RNA viral load in HIV-positive patients.*

**Methods:** *one hundred and fifteen HIV patients were evaluated retrospectively in the present study, during the period from January 2002 to April 2003, at a university hospital. Eighty-three patients presented cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in Pap smear, in comparison with thirty-two with no lesions. Patients were divided into three groups, according to CD4 counts: CD4 more than 500 cells/mm<sup>3</sup>, between 200 and 500 cells/mm<sup>3</sup>, and less than 200 cells/mm<sup>3</sup>, and other three groups, according to HIV viral load: less than 10,000 HIV-RNA copies/mL, between 10,000 and 100,000 HIV-RNA copies/mL, or more than 100,000 HIV-RNA copies/mL. Correlation was investigated by the Fisher test.*

**Results:** *of the eighty-three patients with CIN, 73% presented CD4 counts less than 500 cells/mm<sup>3</sup>. In all CD4 groups, more than 50% of the patients presented CIN. According to the viral load, 71.7% of the patients with less than 10,000 HIV-RNA copies/mL presented CIN I, compared with 11.3% that showed CIN III. In the group with higher viral load (>100,000 HIV-RNA copies/mL), 61.5% showed CIN I and 30.8% presented CIN III.*

**Conclusion:** *association between viral load and CIN was established ( $p=0.013$ ), which was not observed with CD4 cell counts and CIN. Concomitant cervicovaginal infection was considered a potential confounding factor.*

**KEYWORDS:** *Cervical intraepithelial neoplasia. HIV. Pap smear. AIDS.*

## Referências

1. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Patologia e tratamento do trato genital inferior. 1ª ed. Belo Horizonte: Ed. Médica e Científica; 2002. p.96-120.
2. Focchi J, Ribalta JCL, Silva LDCG. Câncer de colo uterino: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: Halbe H, editor. Tratado de Ginecologia. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2000. p.2120-7.
3. Silveira GPG, Pessini AS. Câncer de colo uterino: lesões precursoras. In: Halbe H, editor. Tratado de Ginecologia. 2ª ed. São Paulo: Roca; 1994. p.1788-806.
4. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 38:377-82.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded case surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993; 269:460.
6. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical cancer as an AIDS defining illness. *Obstet Gynecol* 1997; 89:76-80.
7. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 278-86.
8. Klein RS, Ho GY, Vermund SH, Fleming I, Burk RD. Risk factors for squamous intraepithelial lesions on Pap smear in women at risk for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994; 170:1404-9.
9. Saag MS. Quantitation of HIV viral load: a tool for clinical practice? In: Sande MA, Volberding PA, editors. *The Medical Management of AIDS*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p.57-74.
10. Mollo A. Infecção por papilomavírus humano em mulheres HIV-soropositivas: relação entre a estimativa de carga viral de HPV e os achados citopatológicos cervicovaginais, a quantificação de células CD4 positivas e a carga viral do vírus da imunodeficiência humana [dissertação]. São Paulo: Univ. Federal de São Paulo; 2002.
11. Duerr A, Kieke B, Warren D, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk for HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:584-90.
12. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:680-6.
13. Auge APF, Piato S, Frade AB, et al. Frequência de neoplasia intra-epitelial em portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22:573-77.

14. Souza NST, Melo VH, Castro LPF. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: acuidade da histopatologia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23:355-61.
15. Robinson WR, Barnes SE, Adams S, Perrin MS. Histology/cytology discrepancies in HIV-infected obstetric patients with normal pap smears. *Gynecol Oncol* 1997; 65:430-3.
16. Olaitan A, Mocroft A, McCarthy K, Phillips A, Reid W, Johnson M. Cervical abnormality and sexually transmitted disease screening in human immunodeficiency virus-positive women. *Obstet Gynecol* 1997; 89:71-5.
17. Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol* 1998; 68:233-9.
18. Boardman LA, Peipert JF, Cooper AS, Cu-Uvin S, Flanigan T, Raphael SI. Cytologic-histologic discrepancy in human immunodeficiency virus-positive women referred to a colposcopy clinic. *Obstet Gynecol* 1994; 84:1016-20.
19. Saag MS. Use of HIV viral load in clinical practice: back to the future. *Ann Intern Med* 1997; 126:983-5.
20. 1993 Revised Classification System for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17):1-19.
21. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-10.
22. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-7.
23. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:226-36.
24. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS* 2000; 14:1775-84.
25. Massad LS, Riestter KA, Anastos KM, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:33-41.

*Recebido em: 13/10/2003*

*Aceito com modificações em: 19/1/2004*